



TITLE:

Role of leptin in conditioned place preference to high-fat diet in leptin-deficient ob/ob mice.( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Shimizu, Yoshiyuki

---

CITATION:

Shimizu, Yoshiyuki. Role of leptin in conditioned place preference to high-fat diet in leptin-deficient ob/ob mice.. 京都大学, 2017, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2017-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20759>

RIGHT:

Yoshiyuki Shimizu, Cheol Son, Daisuke Aotani, Hidenari Nomura, Takatoshi Hikida, Kiminori Hosoda, Kazuwa Nakao, Role of leptin in conditioned place preference to high-fat diet in leptin-deficient ob/ob mice, In Neuroscience Letters, Volume 640, 2017, Pages 60-63, ISSN 0304-3940, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.033>.(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394017300435>)

京都大学	博士（人間健康科学）	氏 名	清水 彬礼
論文題目	Role of leptin in conditioned place preference to high-fat diet in leptin-deficient <i>ob/ob</i> mice. （レプチン欠損 <i>ob/ob</i> マウスの高脂肪食嗜好性におけるレプチンの意義）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>レプチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンであり、主に視床下部弓状核に発現する受容体に作用し、摂食抑制、交感神経活動亢進などの生理作用を有すると考えられてきた。遺伝性レプチン欠損マウスである <i>ob/ob</i> マウスは、代表的な肥満モデル動物として研究によく使用されている。</p> <p>摂食調節には homeostatic な制御系と hedonic な制御系が存在することが知られており、脳内報酬系は hedonic な摂食制御において中心的な役割を果たすと考えられているが、脳内報酬系を含む hedonic な摂食制御系におけるレプチンの意義については未解明な点が少なくない。</p> <p>本研究の目的は、条件付け場所嗜好性試験（Conditioned Place Preference test: CPP test）を用いて <i>ob/ob</i> マウスにおける 60%高脂肪食（High Fat Diet: HFD）に対する嗜好性および HFD 嗜好性に対するレプチン投与の効果を検討し、hedonic な摂食制御系におけるレプチンの意義を明らかにすることである。</p> <p>CPP は、薬物などの報酬価値を定量的に評価する方法として広く用いられている。薬物などが持つ報酬価値と部屋の色や床面の違いといった装置の環境を結びつけて条件付けを行うことで、薬物などを得た部屋の滞在時間が増加する仕組みの行動実験系である。本研究では、薬物の代わりに HFD を用いて条件付けを行い、hedonic な摂食制御系におけるレプチンの意義を検討した。</p> <p>8 週齢の <i>ob/ob</i> マウスおよび野生型（Wild Type: WT）マウスを用いて、HFD に対する CPP を行った。その結果、<i>ob/ob</i> マウスは WT マウスに比較し、CPP が有意に高値であった（WT マウス vs. <i>ob/ob</i> マウス; 317.0 ± 67.8 秒 vs. 545.3 ± 70.7 秒, P &lt; 0.05)。このことから <i>ob/ob</i> マウスでは HFD 嗜好性が亢進していると考えられた。</p> <p>次に <i>ob/ob</i> マウスの HFD 嗜好性に対するレプチン投与の効果を検討するために、<i>ob/ob</i> マウスおよび WT マウスに対し、浸透圧ポンプを用いてレプチン（4.8μg/日）を持続皮下投与した。4 週間レプチン補充投与をすると <i>ob/ob</i> マウスの体重は減少し（生食投与群 vs. レプチン投与群; 44.9 ± 1.1 g vs. 25.9 ± 0.7 g, P&lt;0.001)、WT マウスとほぼ同程度の体重に改善した（生食投与 WT マウス vs. レプチン投与 <i>ob/ob</i> マウス;26.0 ± 0.8 g vs. 25.9 ± 0.7 g, P=0.99)。この時、<i>ob/ob</i> マウスではレプチン補充投与によって CPP が有意に低下し（生食投与群 vs. レ</p>			

プチン投与群; 443.3 ± 69.0 秒 vs. 289.5 ± 38.9 秒, P < 0.05)、WT マウスと同程度であった（生食投与 WT マウス vs. レプチン投与 *ob/ob* マウス; 223.3 ± 51.0 秒 vs. 289.5 ± 38.9 秒, P =0.41)。

さらに、レプチン補充投与による *ob/ob* マウスの HFD 嗜好性の正常化が、レプチンの作用によるものか、肥満改善の結果であるのかを検討した。1 週間のレプチン持続皮下投与を行うと、*ob/ob* マウスは依然として肥満であった（生食投与 WT マウス vs. レプチン投与 *ob/ob* マウス; 26.6 ± 0.4 g vs. 38.6 ± 0.6 g, P < 0.001)。この時点で HFD に対する CPP を行った結果、*ob/ob* マウスでは HFD 嗜好性が WT マウスと同程度にまで低下していた（生食投与 WT マウス vs. レプチン投与 *ob/ob* マウス; 304.0 ± 49.4 秒 vs. 339.3 ± 68.6 秒, p = 0.98)。以上より、*ob/ob* マウスにおける HFD 嗜好性の正常化は肥満改善の結果ではなく、主にレプチンの作用によるものであることが示された。

以上の結果から、レプチンは脳内報酬系を含む hedonic な摂食調節経路を制御することにより HFD 嗜好性を低下させることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

本研究で申請者は、条件付け場所嗜好性試験(Conditioned Place Preference test: CPP test)を用いて *ob/ob* マウスにおける高脂肪食 (High Fat Diet: HFD) の嗜好性およびそれに対するレプチン投与の効果を検討し、hedonic な摂食制御系におけるレプチンの意義を検討した。

*ob/ob* マウスおよび野生型(Wild Type: WT)マウスを用いて HFD に対する CPP を行ったところ、*ob/ob* マウスでは HFD 嗜好性が亢進していた。

次に *ob/ob* マウスおよび WT マウスに浸透圧ポンプを用いてレプチンを 4 週間および 1 週間持続皮下投与し、HFD 嗜好性に対するレプチン投与の効果を検討した。その結果、レプチン補充投与した *ob/ob* マウスでは体重減少に依らず、HFD 嗜好性が WT マウスと同程度まで低下した。つまり、レプチン補充投与した *ob/ob* マウスにおける HFD 嗜好性の正常化は肥満改善の結果ではなく、主にレプチンの作用によるものであることが示された。

以上から、レプチンは脳内報酬系を含む hedonic な摂食調節経路を制御することにより HFD 嗜好性を低下させることが示唆された。

本研究は、高脂肪食嗜好性において、homeostatic な摂食制御系に加えて、hedonic な摂食制御系にもレプチンが関わることを行動解析によって証明した研究であり、レプチンの生理学的意義の理解に大きく寄与するものである。

したがって、本論文は博士 (人間健康科学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 7 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。

論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文の全文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：            年            月            日以降

学位論文の全文について、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断する場合は、上記のとおり「(なお、…認める。)」の箇所を加筆すること。